T-CELL MEDIATED IMMUNITY

وظيفة الـ Restricted T-lymphocyte يبقى انت بتتكلم على حاجتين Restricted على مستوى الـClass الكلام اللي احنا لسه قيلينه أهو.
لو بنتكلم على restriction ليها معنيين. لو بتتكلم على الـclass يبقى الجملتين اللي لسه قيلينهم الجملتين اللي قيلينهم القانون اللي لسه قيلينه الـMHC-1 تقدم الـantigen للـCD-8 يعني إذاً الـCD-8 Cells اللي هي Cytotoxic لا يمكن ان يتدخلوا في الـresponse لا يمكن ان يتعرفوا على الـAntigen محطوط على MHC class-2.
يبقى ده تحديد مهام ولا لأ علشان الدنيا متبوظش يعني انت راجل كفؤ. احمد راجل دكتور شاطر و بعدين في تخصص معين و بعدين قام قالي انا ممكن جنب تخصص اهتم مثلاً بإداره المستشفى أقوله لأ ملكش دعوه بإداره المستشفى خليك في تخصصك انا عيزك تهتم مثلاً بقسم العمليات ملكش دعوه ببقية المستشفى.

ليه لأن انت شاطر في الجراحه هتحل اي مشكله موجوده هناك سيب المستشفى ملكش دعوه لو لقيت المستشفى بتولع ملكش دعوه بيها. يبقى ده نوع من تحديد المهام.
إذاً الـT-cytotoxic اللي هم CD-8 cells ملهمش دعوه لو شافوا الدنيا بتتهد غير انهم يشفوا الـAntigen محطوط على Class-1 MHC ده تحديد المهام و similarity على نفس المستوى المستوى الأول الـ1st level.
اللي هو مستوى الـclasses هتبقى الـCD4 الـT-lymphocytes هيتعاملوا فقط مع الـAntigens اللي محطوطينهم على class-2 MHC ده النوع الأول أو المستوى الأول من الـrestriction.

أمال المستوى التاني؟ المستوى التاني ده فيه اعجاز في الخلق سبحان الله «انما يخشى الله من عباده العلماء». كل اما زاد علمك و كل اما دخلت في اعمال الـimmunology كل ما حسيت ان في اعجاز دي يعني سبحان الله.
بص الـt-cell receptor مش بيتعرف على مجرد الـpeptide بس. أمال؟! بتتعرف على complex معمول من الـpeptide و الصنية زي ماقولتلك كده المره اللي فاتت لما واحد يقدملي كبايه شاي على صنيه أقوم انا اتعامل مع الأتنين. امسك الصنية و امسك كبايه الشاي.

طيب لو الصنية مش لايقه بيه. مبشربش شاي بلبن و الصنية عليها شاي بلبن تبقى مش بتعتي يبقى همسك صنيه محترمه تناسبني و كبايه الشاي المطلوبه الساده مثلاً او ام نعناع يبقى انا بتعامل مع حاجه Specific لو حاجه تانيه مختلفه عن كده يبقوا مش بتوعي. لو حاجه من الأتنين اختلفت يبقوا مش بتوعي

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

الى هذا الحد بص بقى الأعجاز جاي في أيه الMHC molecules اللي محطوطه على سطح الخليه اللي هي الـMHC-1 أهو. يا ترى الMHC-1 molecule كلها معموله بنفس الشكل و نفس الحجم و نفس التركيبه الـMHC-1؟ مش هي اسمها الـMHC-1 ايه رأيك بص يبقى دي كده MHC-1 ايه رأيك طيب و الmolecule اللي جنبها أهو MHC-1 بردو
و الmolecule التالت ده MHC-1 معقوله ايه الخلاف اللي بينهم الbind الgroup
الnotch اللي محطوط في النص اللي هيشيل فيه الEpitopes مختلف
واحد فيكوا هيقولي ازاي أقوله يعني ايه ازاي؟! يقولي احنا هناخد ch21 ان المسؤل عن تصنيع الglycoptns ديه Genes موجوده على الshort arm of chromosome n.6
طالما gene بيصنع glycoptn مش المفروض الglycoprotein كلها نفس الشكل أقوله نفس التركيب اه لكن ممكن الشكل يختلف و على فكره في حياتنا العمليه القصه دي انت بتعشها كتير من غير ماتاخد بالك.

دخلت في محل حلويات أشترى بتيفور فبصيت لقيت البترينه فيها بتيفور أشكال و الوان يصو كده لقيت بتيفوره شكلها مربه و هنا عليها حته فسدق وواحده شكلها مدور و عليها بندق و التالته شكلها مستطيله كده و عليها شكولاته و الرابعه شكلها مش عارف عامل ازاي زي القل و عليها كيزه فبقول الراجل ايه الأشكال الحلوه والجمال ده ترشحلي انهي؟ قالي دوق وخد اللي انت عيزه فخدت واحده من ده بدوق حلوه طعمه جميله مفيش مانع طب ممكن اجوق دي دي نفس الطعم. طب ادوق دي دي نفس الطعم. ايه ياعم ده؟ ! قالي يا بيه مهي عجينه واحده مهو نفس الgene اللي مطلعها مهي نفس العجينه. أمال الأشكال مهتلفه ليه؟ اذواق بتحب المربع خد مربع, بتحب المدور خد المدور, بتحب اللي عامل زي القلب خد اللي عامل زي القلب. المهم ان كلو على حسب شوف ولادك بيحبو ايه عايز تشكيله خد تشكيله. يقولك انا عملت التشكيله عشان تناسب الDressing اللي انا حاطه عليها

يعني مثلاً اما تبقى مدوره احط عليها نص بندقه يبقى الشكل مناسب. لما تبقى مربعه مش عارف احط ايه و هكذا يعني انت عامل رعم العجينه الواحده
يبقى الMHC كلهم طالعين من نفس الGene شوف الأعجاز.
يبقى الـMHC molecule class-1طالعين من نفس الgene و نفس الglycoptn و نفس التركيبه بس ساعه مايحصل الconfiguration بتاعهم اللي هو الtertiary structure يقوموا يتلفوا الfolding والunfolding مع انهم نفس التركيبه بحيص الnotch او الجروب

اللي هسيبيبوا في النص بناسي peptide معين.
عايز تقولي يعني ايه في الأخر. بصوا بقى معلش للي بردو مش عارف يستوعب او يفهم اجبلك من الأخر. بص للصوره اللي عندك دي الTCR رايح يشوف حاجتين رايح يشوف الAntigen اهو اللي هو لونه pink محطوط على الMHC المناسب فبصوا كده بص لقا ايه رأيك هنا الحته الnotch اللي موجوده على الTCR تقدر تتعامل مع الحته المدوره دي نعم

أمال ايه المشكله الحته اللي في النص شكلها مثلث بينما دي شكلها مقطوش كده هو الليه يبقى انا ممكن يناسبني أني اشوف الصنية الصنية حلو بس الكورايه اللي محطوط عليها مش مناسباني (مناسب ليه) مش reactه مش هشرب شاي –ها- طب و بصوا هنا ايه رأيك في الجزء ده تشكل منك يعني ممكن ي Fit في الحته دي. عاجبني بس الصنية شكلها مش عاجبني بص دي كده متناسبش ان يحصل Fit هنا طيب و ايه رأيك هنا هنا الحته المثلثه تناسب الnotch ده و الأصفر الحته المدوره تناسب الCR اديه
إذا القانون بيقول ان الrestriction بيتم في الجسم على مستويين ضبط النفس بردو يعني مش عشان اما اشوف اي Antigen يشبه الantigen اللي انا specific ليه اروح أreact. ده لازم الTCR نتأكد من حاجتين ايه ان انا بشوف الpeptide والMHC complex مع بعض أدي واحد و بعدين الCD-8 والCD-4 يأكدوا لي ان ده Class-1 ولا class-2
يبقى الrestriction على مستوى الlevel ان Class-1 تقدم للCDA و Class2 تقدم الantigen CD-4 و على مستوى ما يعرف اللي انا بحكيهولك ده اسمه MHC polymorphism

poly يعني متعدد و morphism يعني الأشكال يعني الMHC molecules اللي بتنتمي لنفس الClass تختلف من شخص للتاني ده مفهوم. لكن في نفس الشخص تختلف من شكل لشكل اه و على نفس سطح نفس الخليه؟ نعم. ليه؟ علشان كل MHC بتمسك الantigen المناسب تحطه في Group المناسب تقدمه للTCR المناسبة يبقى ده قدر الأمكان مش هيحصل خطأ يعني أنا حتى لما أدين مثال احمد يبقى مسؤل عن قسم الجراحه لا مش هخلي أحمد مسؤل عن قسم الجراحه لوحده هخلي كذا حد منكو مسؤل من قسم الجراحه و كل واحد مسؤل عن حته معينه. أو على كذا سرير أو ده مسؤل عن حجره العمليات و ده مسؤل عن العنبر و ده مسؤل عن الغيارات اليوميه و ده مسؤب مش عارف عن ايه. يبقى لما بدي كل واحد حته صغيره يبقى متخصص فيها تبقى احتمالأت الأخطاء أقل لكن لو الدنيا متسابه سداح مداح كده تخيل لو الT-cell عندها Receptor معين ماشيه شافت Antgien موجود على هخلايا يشبه الAntigen اللي هي Specific لة. اهلاً بالAutoimmune disease.

يبقى الrestriction اللي هو تحديد المهام ربنا عمله عشان يقلل بيه خطوره الـ-non specific restriction مش عمال على بطال الMHC و TCR يقابلوا بعض يعملوا Reaction تقوم الدنيا تولع هنشوف دلوقتي مثال للي قوله ده هتشوف امتى ممكن الدنيا تولع عن سبيل الخطأ هتشوف حطتلك مثال مهم جداً!
المهم بعد ما خلصنا الMHC Restriction احب أرجع أفكرك تاني بترتيب الأحداث بتاعنا الsequence of events اللي خلصنا بيها الحصه اللي فاتت اتفقنا اهو ان الأول هيحصل antigen processing و presentation جميل ولو كان الAntigen cytosolic هيتحط معاه class-1 MHC و هيقدم للC-cytotoxic اللي هم الCD-8 cells تمام. و دي هتبقى الsignal 1st بمساعده طبعاً الco-receptors ولو كا الAntigen vesicular أو الvesicular = pathogen هيتحط مع class-2 و يقدم للt-helper cell في الحالتين هنا

و هنا ده ه deliver الـ1st signal صح؟

طب والـ2nd signal؟ هتبقى delivered ازاي؟ الـ2nd signal هتبقى Delivered بالـ C28 اللي بتتعرف على B-7 اللي موجود فقط على سطح الـAPC الـProfessional و مش في كل الأوقات. ساعه الـactivation بس بتاع الـimmune system علشان بردو ميبقالش الـB-7 موجود عمال على بطال يحصل false stimulation ماشي الكلام؟ حلو.
سؤال و جه في امتحان قبل كده ماذا يحدث لو T-lymphocyte لم تستقبل الـ2nd signal؟

يحصل حاجه اسمها «Shutdown response» أو مايعرف بالـunresponsiveness أو تسمى anergy. أو السؤال يعكس Define anergy؟ لو يقولك ايه قائده الـB-7؟ زي ماقولك ايه قايده الـCD-8؟ الأتنين ليهم نفس الفائده الأتنين interact مع بعض عشان يـdeliver مايعرف بالـ2nd signal صح الكلام! جميل هتيجي Adhesion molecules.
الـAdhesion molecules وردت علينا لحد دلوقتي مرتين مره في الـinflammation ها.
و مره في دلوقتي في الـAdhesion molecules هي surface molecules.
و usually protein in nature وظيفتها تعمل Adhesion بين حاجتين بين أيه على حسب. في الـinflammation تعمل adhesion بين الـleucocytes في ناحيه و الـendothelium of the vessels عشان تساعد الـMigration بتاع الـleucocytes عشان تساعد على الـmigration بتاع الـleucocytes لالى الـinflammatory site و هنا موجوده على سطح APC و الـT-lymphocytes اللي رايحين يتعرفوا عشان يحصل بينهم close contact يقوم يتم الـRecognition بسهوله ده الوظيفة التانيه للـadhesion molecules جيلنا في موضوع تالت جاي ادام شويه في المنهج.

okay. أدي Adhesion molecules ماهو ناتج الـ2 signals اللي حصلوا. 3 كلمات بتوع الساحر differentiation – proliferation– activation.

.Activation

بحمس نفسي بدي لنفسي حجم أكبر من حجمي يبقى معناها lymphoblast formation. الـT-lymphocyte يبقى بدر أسمهم كده يبقى اسمهم lymphoblast cells يعني خلايا T بس كبيره في الحجم.

يلي الـactivation الـProliferation

يعني الـclonal expansion.
كلمة Clone يعني descendants of the same origin. الـclone هم المنحدرين عن نفس الأهل فـclonal expansion يعني نزود الجيل يعني يحصل Division يعني الـT-lymphocyte اللي تم التعرف على الـAntigen ده يكتروا ده الـproliferation زياده في العدد

ثم differentiation.

تحديد الوظيفة.
الmajority يبقوا effector اللي هيروحوا يreact واللي يبقى memory والmemory يعني ايه؟

يعني لحد ما اتكونت الmemory كنا في الresponse 1st immune. الmemory هما المسؤلين عن ال2nd فهم long lived.

شفت سبحان الله. يااااه ده كل خاصيه تحس بإعجاز في الخلص طالما دول مسؤولين عن لو اتعرضت تاني بقى الlife span بتاعهم very ling بترواح من 5 سنين على الأقل الى lifelong ممكن يعيشوا الmemory معاك طول العمر عشان كده ممكن اصابة أو الvaccination ضد الorganism معين يخليك متعياش تاني بقية عمرك.
اهو الحصبة متجيليش غير مره واحده في العمر حد فكر اشمعنى؟ رغم ان الvirus موجود في الهواء طول الوقت و خصوصاً في الشتا لأن وجود memory cells عمرها طويل أوي كده ولو عمرها صغير حتى هتخد تخيل انت حالك حصبة وانت عندك سن سنه قامت كونت memory cells في الشنا اللي بعد وانت عندك سنتين كان فيروس الحصبه موجود فمت انت استنشقته اخدته بالdroplet اما دخل لقى memory

1. نمرة واحد منعت الأعراض لأن الmemory اشتغلت و طلعت Antibiotics بسرعه و قصدت للvirus و اتجددت مهو الmemory اما تشتغل تتجدد. طب و السنه اللي بعدها؟ اتجددت طول مالنت بتتعرض كأنها poster dose كأني كل سنه بديك جرعه منشطه فتقعد الmemory معاك طول العمر. فهي long lived دي م خواصها دي واحد.

2. لما يحصل subsequent challenge تتعامل بسرعه زي ماهنشوف في ال2nry immune response بسرعه و بقوه عشان تحميك ضد الre-exposure تعملك protection ضد نفس الantigen او الpathogen لو حصل re-exposure لنفس الpathogen. ادي معنى الmemory cells

شوفنا الرسومات اللي انا رسمتلكوا رسمه المره اللي فاتت فكرينها؟ كلكو ok في سؤال امتحان مره جه بيقولك ايه الفرق بين الnaivel والT-lymphocyte effector فاكرين القصه؟
بسرعه تاني الرسمه اللي رسمناها بسرعه من غير تفاصيل بقى يعني دي الT-helper هلينا نتكلم على الt-cytotoxic دي اللا T-cytotoxic cell حلو. عندها T-cell receptor و عنها marker اسمه CD-8 صح. والتاني اللي اسمهCD-3 أهو جنبه ودي الmacrophage أو الAPC in generalبشكل عام اهه.
عندها MHC Class-1 و Class-1 حط الpathogen cytosolic حط الAntigens بتاعته

على Groul على الMHC-1 على الصنية اياها و بيقصوا للc-cytotoxic cell صح؟! حلو اوي.

قامت الT-cytotoxic الأشاره التانيه بإيه زي ماتفقنا؟ بال28 اللي اتعرف على الB نمرة 7 حلو أوي.
و بقى مش هنرسم تفاصيل الAdhesion molecules و العياط و القصه دي كلها خلاص حصل Activation للT-cytotoxic أه قاموا حصلهم activation يعني ايه؟
كبروا أهم بقوا lymphoblast و Proliferation يعني تكاثروا و بقوا ايه يا ولاد؟
T-cytotoxic ايه شويه منهم Effector حرف الE اهو. و شويه memory حرف الM اهو مش ده اللي قلناه المره اللي فاتت؟ اه حلو اوي جميل.
قوم اللي بقت effector دي هل تروح تبص على الAntigen يعني دورها مش خلاص تم الrecognition و بقوا Effector أمال يبقى دورها ايه؟ بص بقى اقولك القصه اللي هنقولها انهرده كتير.

ما تيجي نفترض ان الmacrophage الجسم اتعرض أنبارح لمين طالما القصه Cytosolic يبقى اشهر مثال للcytosolic pathogen هو مين؟ الvirus إذا الmacrophage دي اتعرضت لvirus اهو ماتيجي نفترض ان الvirus دة hepatitis virus حلو.
الhepatitis virus انا في مره قرب من مرتين تلاته حصتين تلاته اضطرينا ان انا اكلمك عن حاجه اسمها infective dose لما اسالك هي الmacrophage او عمليه الphagocytosis غايه ام وسيله؟ و اتفقنا مع بعض ان الVurus مابيهشش فردي ولكن بيخش مجموعات طيب.

يبقى الأنسان اللي بيحصل جواه دلوقتي ده اتعرض لكام virus من الHepatitis B امبارح على الأقل 4 x 104 اربعين الف virus طب ده دخل يreplicate جوه الmacrophage و تم التعامل معاه بشكل الصوره اللي قدامكو بقية ال40,000 virus راحوا فين جريوا و انتشروا في الجسم, في منهم اللي مش هينجح في الوصول للTarget بتاعه مش لاقي الliver لكن في منهم اللي وصل لliver ادي الliver اهو. الvirus اللي راح ده دخل خلية الliver cell حلو.

لما دخل خليه الliver cell يبقى ايه دلوقتي اللي هيحصل يبقى الResponse ده كان لزومه ايه ده السؤال طالب بيقول activation. دكتور ما خلاص الActivation حصل وطلعت الT-cytotoxic effector طيب الEffector دي مش المفروض لسه تروح ت Recognize تاني خلاص مهي حصل Recognition المفروض تروح تعمل الوظيفة تقتل طب تقتل مين؟ تقتل الخليه اللي infected ب virus. طب ازاي هتتعرف عليها دة السؤال؟
الVirus لما يخص ي هيسيب الProtein coat بتاعه بره هيسيبه على الMHC-1 يا اما يدخل يreplicate جوه وهو بيصنع الproteins بتاعته و ده الأوقع تقوم الخليه تاخد الviral proteins و تحطه على class-1 بتاعها ايه ده؟

هي الخليه بتاعه الliver عندها class-1؟ ! نعم. لأن class-1 موجود is found in all nucleated body cells.

فإذا الخليه الinfected راحت مستغيثه الحنوتي يا ناس ده انا انا جوايا الvirus الفلاني راحت واخده الviral proteins الviral antigens و حطاها مع Class-1 قوم ايه بقى؟

الEffector T-cytotoxic يندهلها تقوله بص تعالى شوف عمك اضرب ورم وازرق و الناس اعتدوا عليه. قالت متقوليش مضيعش وقتي قولي مين اللي ضربوه والأقيهم على انهي قهوه قاعدين فين البلطجيه اللي اعتدوا عليه.

فا خدوا بعضهم الEffector و قعدوا يلفوا الجسم شافوا المنظر ده بس يبقى لقوا القهوه اهي لقوا الخليه الinfected يروحوا يروح الeffector راحين بالTCR بتاعهم يمسكوا في نفس الAntigen اللي هم اساساً عرفينوا خلاص و يروحوا ضربين الخليه دي اللي infected يقتلوها.

سؤال مهم جداً يمكن في حصه امبارح قلتلكوا جهزوا الأجابه دي اسمها c-cytotoxic effector ودي كان اسمها c-cytotoxic هحطلك n هنا يعني naive تعالى نشوف 4 فروق على الأقل الكتاب مش كتبهم كلهم بس انا عيزك تعرفهم كلهم و تستنتجهم كلهم.
ما هو الفارق لو انا جبت في امتحان الرسمه دي و من غير ما احط E هنا و N هنا وقلتلك دي هنا 1 و هنا 2 و قلتلك قارن بين الt-cytotoxic نمرة 1 و الt0cytotoxic نمرة 2. يبقى هتدخل الnaive و الeffector في المقارنه
هتقولي الcytotoxic نمرة واحد كان اسمها الnaive T-cytotoxic بينما الt-cytotoxic

نمرة 2 اسمها t-cytotoxic effector
ادي فرق بردو دي كانت جايه naive مش activated فا مكانتش محتاجه عشان يحصلها Full activation انها تتلقى 2 signals لكن دي هتتلقى signal 1 نقف هنا وقفه كبيره مهمه.
يعني ايه 2 signals و ايه هم؟ و يعني ايه signal 1 و ايه هم؟ وليه كانش الSignal التانيه وايه الحكمه الربنايه في كده؟
ال2 signals هم اللي انت شوفتهم امبارح الTCR و الCDA هيتعرفوا على الـ peptide MHC complex ادي واحد والC28 يشوفوا الB7 ادي اتنين.
طب أمال هنا إذاً كان في signal مهمة ايه الsignal اللي استغنينا عنها؟ استغنينا عن الSignal التانيه ال (co-stimulatory)

و ركزنا على الSignal الأولانيه اللي هي ايه؟ recognition of the peptide in the t-cell receptor هو الMHC اللي محطوط عليها صح وهنا يا سبحان الله كل خلايا الجسم العاديه معليهمش B-7 علشان كل خلايا الجسم العاديه متقدرش تstimulate بنفسها

الt-cytotoxic.

الnaive عشان ميحصلش Autoimmunity. يبقى لو حتى T-cytotoxic ماشيه كده في الجسم شافت الAntigen موجود على سطح الخليه الSomatic لو كانت naive لسه قامت خدت 1st signal تدور على الB-7 متلاقيش يحصل Allergy و shutdown عشان ال T-lymphocytes ميضربوش في خلايا الجسم بدون داعي.
أمال نقرب امتى؟ اه لو الnaive حصلهم full activation و اتحولوا ل Effector يبقى ساعتها دي رساله للEffector روحي دوري على الAntigen ده اينما وجد و من ما تدوري عل الB07 لو لقيتيه في اي حته اشتغلي ده تصريح ليكي بالشغل يبقى الT-cytotoxic الnaive محتاجين لشرطين والeffector محتاجين اشاره واحده صح؟
عايز فروق تانيه. الt-naive تتعامل فقط مع الAPC لكن الeffector تتعامل مع الخلايا الsomatic اللي infected من يؤدي انهي وظيفة؟؟ الt-naiveكل همهم ان يحصلهم activation لا الt-effector هنا في حاله الcytotoxic وظيفتهم انهم يعملوا cytotoxicity killing يقتلوا الinfected cell كده وصلنا 4 فروق عايز فرق خامس؟؟

الnaive ياخدوا وقت في شغلهم يعني أبطأ اما الT-effectorاسر حتى عشان خلاص ده recognition بإشاره واحده يأدوا وظيفتهم اسرع يبقوا more rapid و more quick و more efficient. يضربوا الTarget بأنهم يتعوا عليه بإشاره واحده مش محتاجين يشوفوا اشارتين أأدي الشغل اللي هتاخدوا بالتفصيل و هنعيد الكلام ده تاني في الFunction of T-cytotoxic.

أهي مرسومه ادامك اهي لما دخل الvirusاللي هو cytosolic دخل الAPC و الباقين سرحو دخلوا على الLiver. تعالى كده ف لمنظر ده واضح يبقى هنا سؤال أمتحان اللي جة كتير قارن بين الEffectorو الnaive lymphocyte
دول الeffector يشتغلوا quicker و more efficient و can be targeted by one signal only مش محتاجين الl2nd signal بتاع التعرف على الB-7 ده حتى الB-7 مش موجود أساساً مش موجود على الsomatic cell في الأصل.
طيب تعالوا بصو هنعيد و نزيد أنت القصه كلها و صلب الموضوع حصه المره اللي فاتت اللي جاي كلو تأكيد للي بنقولوا تعالى نشوف الFunctions of the effector T-lymphocyte

ها. نبدأ بالfunctions بتاعه الEffector CD-4 اللي هم الT-helper الmain function بتاعه الeffector CD-4 is to secrete cytokines. يعني لو رسمنا رسمه مشابهة للي فوق كان في T-helper cell اهم و عندهم TCR بس المره دي CD-4 بدل الA مع الCD-3 و الmacrophage أو الAPC دخلهم Vesicular Pathogen قوم حطوا الAntigen بس المره دي مع MHC class-2 ادي الPathogen هنا هو وتم التعرف الCD28 على الB-7 حلو أول.

يعني خدنا ان شرطين اه اما حصل Activation بدل ما كلها naive و Proliferation يبقوا T-helper effector و T-helper memory cells صح؟ اه حلو قوي.
دول M اهم و دول E لما حصل activation للT-helper و أصبحوا T-helper effector ماهي الFunction بتاعتهم الfunction بتاعتهم
نمرة واحد Production of cytokine عشان يActivate الmacrophage
او الB-lymphocyte مش هنملك الأ اننا نقول سبحان الله تاني تخيل راح ربنا سبحانه و تعالى مقسم اللT-helper cell على حسب نوع الcytokines اللي هطلعوهم
و على حسب هم ناويين ي Activate مين قسمهم الى T-helper واحد و اتنين يعني مش نفس الخليه عشان بعضكواهيسال سرال منطقي يقولي ب ماهي الT-helper هتميز إزاي انها نفسها ت activate الB ولا نفسها ت Activate الMacrophage لأ في mediator هتخلي الT-helper اللي هي الNaive مش احنا بنقول كلمه differentiation اهو من ضمن الخطوه التالته بتاعه الDifferentiation انها تفهم انها تتحول لT-helper1 ولا T-helper2
ولو اتحولت لThelper1 يبقى دورها انها تActivate الmacrophages ولو اتحولت ل T-helper-2 يبقى دورها انها ت Activate الB-lymphocytes متستعجلش هتقول كل التفاصيل بس أصبر إذا according لنوع الproduced cytokines هنقسم الT-helper cells الى T-helper-1 و T-helper-2 الT-helper-1 هيبقى الMain activity بتاعتهم انهم بيactivate الmacrophage و يحسنوا عمليه الinflammatory reaction والT-helper 2 هيبقى دورهم انهم يActivate الB-lymphocyte.
تعالى نرجع لل T-helper1 هيعملوا ايه؟

نيجي ناخد مثال حقيقي خدتوا جزء منو في الPathology بس القصه مكملتش عندكوا في الpathology. المثال بيقول ان الPathogen اللي دخل جوه الmacrophage جوه vesicle جوا الTB. الMycobacterium Tuberculosis.
طب الT.B. لما يدخل جوه macrophage بيresist الأكل و كل اما الmacrophage تقتلها bacillus يكونوا الباقين عملوا division و بقوا 100 bacillus. تقول الmacrophage بالعافيه تقتل واحد يقوم الباقيين يبقوا ميه ولا الف تقوم قاتله واحد كمان يبقوا مليون يعني تعدد الTB bacilli تكتر جوه الخليه.

انا عايزكوا انتوا الي تقولولي ايه الحل؟ هنمسك نقتل macrophage زي ما كان في virus و جبنا الc-cytotoxic تقتل الmacrophage مش ده كان انسب حل أصل انا لما اجيب C-cytotoxic الVirus وهو جوه الخلايا ما انتوا شفتوا الbacteriophage بيreplicate إزاي الVirus بيخش يعمل head لوحدها و tail لوحده و nucleic acid لوحده و فيروسات البني أدمين مفيش ديل.

في envelope بدل الديل فهيعمل الProtein coat الHead الEnvelope و الDNA و

بعدين يبد يجمعهم عشان يبقى mature virus عشان يكسر الخليه و يخرج طب ما انا أقتل الخليه قبل ما هو يبقى mature؟! يبقى انا قضيت على الReplication بتاع الvirus و كسرت الخليه اللي هيحصلها بعد كده regeneration و Repair و القصه تعدي.
لكن تعالى يا فلان شوف اللي انت قولته لو كان عندي T.B. already عمال يReplicate جوه الphagosome ووصل ملايين لو انا قتلت الخليه الT.B. مش بي replicate لأنه بيعمل الCell wall لوده و الcytoplasmic membrane لوحده و يرجع يجمع الوحدات.

لأ ده الTB بيتكاثر ي ما أخدنا في CH3 by simple binary fission يعني الوحده بتكون Septum و تبقى 2. طب دلوقتي بقى اي واحدة موجوده فهي mature أصلاً Already يبقى سعدتك لو كسرت الmacrophage دلوقتي يبقى خليت الbacilli ينتشروا في الجسم و كل bacillus هيخش يتبلع جوه Phagocytic cell و يكتر و يبقى ملايين يبقى انت محلتش القضيه انت ايه بوزتها يبقى ان انا ابعت أجيب الT-cytotoxic مش دا الحل؟ صح.

طب و هي الخلايا هتفهم كده ازاي يعني؟ ازاي الmacrophage هتفهم ان مش الأنسب انها تجيب الcytotoxic لأنها لو جابت Cytotoxic هي هتتكسر و الorganism هينتشر شوف سبحان الله يقوم ربنا يجعل الحل في الorganism نفسه.
طالما الخلايا ممكن يتغابوا كده خلي السر في الorganism. الTB لما يدخل جوه الmacrophage هيخش جوه vacuole يبقى أصبح أسمه Vesicular و طالما بقى Vesicular يبقى مش هيعرف يتحط على Class-1 يبقى عمره ما هيعرف يجيب الT-cytotoxic. يبقى انتا لو بعت يجيب يجيب الT-helper شفت ربنا خلي تجديد المهام واصل لإيه؟! ان ميحصلش خطأ و الTB يدل ما يستدعي الResponse الصح يستدعي ال Response الخطأ يبقى دائماً الTB يعامل معامله الvesicular. يتحط مع Class-2 و تبعت نجيب T-helper.

طب حد يقولي احتمال أخر إزاي احارب الTB اللي جوه الmacrophage أقتراح أخر؟! الحل التاني الimmunological اني كنت ابعت اجيب الB-lymphocyte يطلعوا antibodies أيه رأيكوا؟! طب لو احنا عملنا الحل ده بعت جيب Antibodies وفضلت وقفه بره الmacrophage اللي هي الTB جواها و الantibodies معندهاش قدره تخش جوه macrophage يعني لو انا بعت جبت antibody بقوا زي قلتهم يقعدوا مستنين بره و الTB بـ replicate جوه الله ينورا!

إذاً الحل اني اخلي الmacrophage هي اللي تقتل الTB اللي جواها طب ليه هي الmacrophage مش قادره تقتلو ليه؟ أصل الTB ناخدوا بالتفصيل بعد كده هتعرف انو بيمنع الphagosome انها تفتح على lysosome. الTB كأنة بيروح للmembrane بتاع الphagosome و يعمله Stabilization يعني يمنع انو يفتح على lysosomes ده لTB.
نقوم احنا بقى بصوا الحل الربناي ان الorganism يعامل معامله الvesicular pathogen يبقى هيتحط على صنيه اسمها MHC-2 يبقى هبعت اجيب T-helper و هنعمل حاجه

تخلي الT-helper هم لسه مش differentiated يفهموا اني بتوسل اليهم انهم يبقوا T-helper1 ايه الحاجه اللي هعملها دي مؤجله شويه بس افهم اللي هيحصل دلوقتي.

أقوم أحول الT-helper الى T-helper-1 حيص الا T-helper 1 هي مصدر الألهام مصدر إفراز الinterferon gammal بكميات كبيره و ده اهم cytokine هيشتغل هنا دلوقتي و معاة interleukin-2 و TNF-alpha. 3 cytokines خيطلعوا يتزعموا ال-gamma interferon بينا يا رجاله على الmacrophage اللي مش عارفين يتصرفوا دول هنخلي الmacrophage تبقى Activated ازاي؟!
يحسل الfusion بين الphagosome و الlysosome ادي 1 و 2 يكود الmacrophage تطلع toxic material زي الNO و hydroxide و يخليها كمان تproduce cytokines يعني الMacrophage بقى activated؟ اه. يعني هتعرف تسطر على الTB اللي جواها و تقتله؟! اه و ده افضل الحلول لأن لما حولنا نججرب الحلين التانيين وجدناهم لن يؤدوا للنتيجه المطلوبه

لو جبت T-cytotoxic و كسرتك الmacrophage خرج الTB وانتشر. لو جبت الantibodies هيقعدوا بره زي قلتة يبقى الحل الأمثل ان احنا نactivate the macrophage يقوم ربنا سبحانه و تعالى خلى الTB في الأول يحمل في طياته انو يبقى vesicular و بعدين لما يتحط مع class-2 هتجيلة T-helper و هي جايه مش عارفه هتبقى 1 ولا 2 يقوم يحصل شويه احداث هتقولك عليها بعدين بحيص ان الT-helper تفهم انها في الResponse ده انها تبقى T-helper 1 تقوم تطلع 3 cytokines هما TNF-alpha, Interleukin, and gamma-interferon يقوموا يActivate الmacrophage بمعنى حاجتين

بص للصوره في الكتاب عندك ادي اللT-helper cell جت و بالT-cell receptor شافت.
بصوا كان بيحصل ايه هنا. دى T-helper-1 و دى infected macrophage.
فـ الmacrophage اللى جواه T.B تلاقوا الphagosome بلعت الorganism
و الlysosome مش عارفه تفتح فيها و الTB يقاوم الintracellular killing اهو قامت جت الmacrophage حطت الantigen على سطحها اهية و قالت اللي ملوش كبير يشتريله كبير راحت بعتت للT-helper او بمعنى ادق ندهت الT-helper و قعدت تتحايل عليهم انهم يبقوا 1 ولما الT-helper اصبحت T-helper-1 بصوا السهم مكتوب عليه ايه كده.

جمع interferon في المقام الأول بالتعاون مع TNF-alpha و Interleukin-2 بص بقى هنا جوه الMacrophage ايه اللي حصل حسن الfusion بين الphagosome و ال lysosome راحات الlysosome رشّت الEnzymes الليموجوده جواها رشتها على الTB مش بس كده ده خلى الMacrophage تكون معلقه oxygen intermediates وNitric oxide قوم كده الmacrophage سيطرت على الTB و قتلت معظمه و ده أفضل response

عمر سأل: الـT-cytotoxic و تطلع الـAntibiotic بره و تستنى الـT.B بره؟؟

عمر. عمر عايز يعمل للT.B. كمين. هيجيب T-cytotoxic تكسر الخليه و يكون الAntibiotics مستنينهم بره.

جربنا مع بعض 3 حلول يا دكاتره. يا دكاتره اللFunction of T-helper cell. جربنا 3 حلول و لقينا انه لما يكون الPathogen intracellular bacterial تقاوم الintracellular killing. bacteria مش virus. يبقى الأفضل على الأطلاق اننا ننشطactivate الmacrophage و نخليها هي اللي تخلصني من اللي جواها دهو.

لأن لو كسرت ب T-cytotoxic الorganism هينتشر. ولو في Antibodies موجود مش هيعرف يخش جوه الخلية

ارجو تأجيل فكرتك دي بس لحد ما القصه تكتمل, عمرو كان عايز يعمل حاجتين بدل حاجه و أكيد ده مش الأفضل ده لو عرفنا نعملها. الحاجه التانيه. هو ادام الT-cytotoxic مش cytosolic هجيبله T-cytotoxic ازاي؟!

يعني حاول ادام انتا افترضت فرض حاول كأنك بتعمل مشروع, قلي بقى دراسه الجدوى بتاعتك. قلي بقى ازاي هجيبT-cytotoxic ضد الT.B.؟؟ عايز الT.B. بدل ما هو vesicular يبقى Cytosolic. يعني انتا عايز ربنا يغير صفات الT.B. اساساً مبقاش T.B. مش كده ولا أيه؟؟

فا شفتوا. هتلاقوا الدنيا لكل organism له nature معينه و بيعيش في مكان معين بطريقه مثلى في حربه اهو. هنا الأفضل اننا نعمل macrophage activation

سؤال بس مهم. هو الmacrophage لما تبقى activated كده. الأسهم اللي بره دي صح ولا غلط؟

صح, ليه؟ هو عايز يقولك ان خلاص في nitric oxide اتكون جوه و في oxygen intermediates والhydroxyl و خلافه, شغالين جوه عاملين يكسروا في الT.B. جميل. بس هنا مش قادرين نتحكم فيهم, زادوا عن حدهم فا بدأوا يخرجوا بره في الSurrounding tissue فا أبشرررا! أبشر ب tissue damage. type 4 Hypersensitivity. دائماً لما الT-helper 1 يactivate الmacrophage بينتج عن كده نوع من الTissue damage طالماً Tissue damage هسميهhypersensitivity reaction.

يبقى المنظر صح مش غلط. والmediators اللي جوه الخليه هيخرجوا بره يقوموا يعملوا tissue damage فانتا هتقولي«يااااه دا الT-helper دي وحشه قوي, ما بلاش منها!». هقولك ماشي. يعني انتا رايح تشتري فاكهة ولا حاجه هديلك شويه سليم على مفعص. مفيش نقاوه. هتاخد immunity و هتاخد قصادها شويه tissue damage اسمها hypersensitivity. اللي عايز T-helper response مينقيش.

هو كده! أصل انتا أضطريت تزود الcytokines جوه عشان تسيطر على الorganism فا شويه منهم انتشروا بره فا عملوا tissue damage في المنطقه المحيطه. راضي بكده ولا معترض على خلق ربنا؟! معترض طب تعالى شوف بقى عشان كل واحد يحمد ربنا على النعمه اللي عنده. تعالى أدام انتا مش عايز T-helper response بلاش. هوعدك اشيلهالك.

فا قام ربنا مبتلي بعض الناس عشان نتعلم. في ناس مصابه بأمراض تخلي الT-helper defective. معندهمش T-helper. مرضى الAIDs مثلاً. مريض الAIDs لو أصيب ب T.B. مفيش حاجه توقف الT.B. عند حده. لأنه معندهوش T-helper 1 و تنتهي القصه بالوفاه.

إذاً لولا الT-helper 1 اللي مش عاجبينك و مش عايز الResponse ده. لو شلتهم من عندك خلقياً. ان يبقى عندك Immunodeficiency مولود به أو Secondary ان بعد ماتتولد تصاب ب Virus يقلل كميه الT-helper اللي عندك او يشيلهم يبقى عندك Acquired immunodeficiency syndrome بتاع الHIV لو أصبت بأي organism intracellular مفيش حاجه توقفه عند حده و ينتشر لحد ما تموت.
يبقى ترضى بقليله ولا ايه رأيك؟ اهو. ربنا خلقنا ناس سلام فينا عشان نحمد ربنا على النعمه, و ناس ابتلاهم ب T.B.و حصل شويه damage حولين الinfection يحمدوا ربنا برضو هما افضل من غيرهم. لو مكانش الT-helper موجوده يحصل Disseminated fatal infection.

هي الناس اللي في الدول المتقدمه خايفه من الAIDs ليه؟؟ الVirus ذات نفسه الا HIV مش قاتل. مبيموتش. لكن بيقلل الT-helper cells فا بيعمل نقص في المناعه المكتسبه وهو المرض اسمه كده. يقوم يجيلك infection يقضي عليك. يعني مش الHIV اللي بيقضي عليك. الHIV هو اللي بيسلط حد عليك يقتلك.
ادي القصه. ترضى بقسمة ربنا ولا لأ؟؟! أهو الحمد لله رب العالمين, ادي شغل الT-helper 1 يبقى الActivation بتاع الT-helper 1 cells و يليهم الconsequent activation of macrophage أحياناً بيؤدي الى tissue damage حتى بين قوسين او على الهامش أكتب Type 4 hypersensitivity. نوع من الtissue damage النوع الرابع من الhypersensitivity

لكن لو غابت الT-helper 1 ولو غاب الmacrophage response. ممكن يحصل Disseminated infection و ممكن تبقى Fatal و ده بنشوفه في مرضى الAIDs ان الTB infection عندهم بيdisseminate و بيعمل more severe infection.

2. T-Helper-2 Cells

طيب و الT-helper II؟؟ يا سبحان الله.
تخيل الT-helper II تشتغل أمته؟! بصوا نفس المنظر يا ولاد. لو كان الpathogen extracellular يا محمد يا حسام. يعني باكتيريايا من اللي بيعيشوا بره الخلايا يقوم

يتفبض عليه بالmacrophage و الmacrophage بتميز انه Extracellular, ليه؟!
هتلاقيه مش بيقاوم القتل زي الTB يعني راجل عبيط مش متعود يعيش intra, ده Extra
و بلعناه اعترف على طول. قالك «وواواااالله العظيم انا extracellular» بس كده طب
تعالى بقى.
نقوم حاطينه على Which class؟؟ 2 برضو لأنه اتبلع جوه vesicle. بس لأنه اعترف انه
Extracellular فا الmacrophage فاهمه على طول ان الأفضل ايه؟؟ قولي حل, انتوا
أختاروا حلول و نشوف ايه اللي مينفعش و ايه اللي ينفع ها؟
- أجيبله cytotoxic؟؟ اجيبهاله ازاي إذا كان هو Vesicular. ولو جبتها هستفيد ايه؟
هتكسر الخليه اللي بلعته طب ماهوا رجع يعيش بره الخلايا يبقى مش ده الأنسب.
- طيب الحل كنت ان انا activate الmacrophage. هتقتل اللي بلعته, طب واللي بره؟!

- يبقى الحل اني اجيب Antibodies يلموا المجموعه اللي بره دي و يخلصوني منها. طب
اجيب Antibodies ازاي؟؟ ابعت اجيب الT-helper بس لأني فهمت ان الAntigens اللي
هنا extracellular اروح أقول للT-helper اللي هناك «والنبي والنبي والنبي, انا عايزك
تبقى T-helper 2». والنبي والنبي والنبي دي هنشوفها المره الجايه.
«والنبي والنبي والنبي, انا عايزك تبقى T-helper 2» تقولي «ليه؟». أقول لأن الT-helper
2 بتطلع cytokines اسمهم interleukins اربعه و خمسه و سته و عشره. لسه الكلام ده
الحصه الجايه. تقوم تactivate الT-lymphocyte تقوم الlymphocyte تبقى plasma
cell و اللplasma cell تطلع Antibodies.

شفتوا يبقى الResponse هيبقى الأفضل. لما نعوز Antibodies نبلع pathogen و نبعت
نجيب T-helper و نخليهم يبقوا T-helper 2 مش 1. تقوم ال2 تactivate
الB-lymphocyte.
الله! يعني أفهم من كده ان ال2 T-helper محسوبه أسماً على cell mediated
immunity على الT-lymphocyte لكن فعلاً محسوبه على الantibody-mediated
immunity. و ده نوع من الinteraction بين الimmune cells و بعض.
يعني الT-helper اه subpopulation من الT-lymphocytes. لما اجي احسبها و اعدها
هعدها من ال subpopulation of T. يعني طالعه من الcell-mediated immunity
لكن الmain target بتاعها و الmain Action بتاعها انها تبعت تجيبلي
الB-lymphocytes

أفكركم بحاجه. مش الT-helper activated بيبقى سطحهم عليه CD40L؟ عشان أبعت
اجيب الB. عشان الB عليها CD40 الكلام اللي قلناه الحصه اللي فاتت. لما تهضموا الأمور بقى
و تستوعبوها و نوسع الرسمه دي هتشوفوا الimmune system كله مرسوم في رسمه
واحده. اما ناخد بس الAntibody في Ch16 بس ان شاء الله.
هرسملك رسمه يعني تعلقها على سدرك كده, رسمه الimmunology. ان شاء الله.

mechanism of killing by T-cytotoxic cells

طيب ماتيجوا بقى أوريكم الmechanism of killing by T-cytotoxic cells.
طيب قبل مانقول الMechanism of killing, هما الT-cytotoxic بيشتغلوا ضد مي بقى؟؟
أهو. المنظر قدامك أهو virus أتبلع. بيعيش. cytosolic اتحط مع class 1. بعت جبت ال T-cytotoxic الي هما الCD8. اتعرفوا على الVirus. اتحولوا بقوا T-cytotoxic effector. راحوا يضوروا على الtargets اللي الVirus Already موجود جواها, هيروحوا ماسكين في الTarget و يعملوا حاجه من 2. induction of apoptosis يأما osmotic lysis.

1. Induction of Apoptosis

a) Release of cytoplasmic granules

تعالوا نشوف صوره, رسمه نشرح عليها القصه كلها. انا كاتب كل التفاصيل عندك بس على الرسمه اسهل اهي.
بص يا سيدي. دي T-cytotoxic cell و ده الTCR بتاعها. شايف الvirally infected cell اهي. حاطه الviral antigen على MHC class 1.
خدوا بالكوا بعضكوا يقولي فين مش شايف على الرسمه الCD8 و الCD28. ملهمش لازمه. او حتى لو الCD8 لها لزمه فا الCD28 ملهوش لزمه. الT-cytotoxic دي Already effector خلاص. انا بتلكم هنا, مش بتكلم خلاص عن الRecognition ولا الActivation. بتكلم هنا.

الT-cytotoxic اللي بقوا Effector قعدوا يتجولوا في الجسم, بصوا لقوا دي liver cell infected بالvirus. و حطوا الvirus مع class 1 اهو. قوم حصل ها. قلنا بيبقوا Activated ب signal 1. يعني مش محتاج الCD28. و حتى لو موجود الخلايا دي معلهاش B-7. الeffector cells محتاجين signal 1 بس. اول ماخدوا الsignal خلاص و عرفوا ان دي الخليه الinfected. راحوا عاملين ايه؟؟ apoptosis ازاي؟ طلعوا Granules جواهم.

سأل السؤال ده طاهر أبوزيد. قالي الT-cytotoxic الnaive و الeffector جواهم Toxic granules بس متخرجش الأ لو حصل Activation و بقوا Effector و شافوا الTarget. يقوموا يطلعوا perforins. perforin من اسمه كده يعني protein يعمل perforation في الmembrane بتاع الinfected cell.
و يطلعوا granzyme. يعني Granules لها enzymatic action. تقوم داخله ال Granzymes من الperforation اللي حصل. و جوه الخليه يnuclease ← activate enzyme. الخليه جواها nuclease لكن inactivated فا اما ادخل جوا الخليه اعمل نوع من الأنقلاب. أactivate nuclease enzymes.

قوم الnucleases دي تعمل ايه؟؟ تكسر الDNA بتاع الown cells اللي infected يعني بنتحر. و تكسر الDNA بتاع الVirus اللي كان بيreplicate. ده يبقى اسمه Apoptosis

الapoptosis هو suicidal death. عمليه انتحار يعني الT-cytotoxic قربت و مسكت في الinfected cellال كأنها أدتها قبله الموت زي مابيقولوا kiss of death او lethal hit الصدمه المميته الخطبه المميته.
طلعلها perforin عملها perforation في الmembrane. و granzymes قامت عملت Activation للnucleases فا بالتالي degradation of the nucleic acid.
بص بقى وصف الApoptosis عند هذا الحد, يوصفوه بأنه Clean death. يعني ايه؟

يعني كأن انا لقيت خليه infected واحد مضايقني عايز أقتله. رحت رايح مصلت ال T-cytotoxic عليه, يعني انا المحرض هنا. و جبت قتال القتله اللي هنا الT-cytotoxic و قلتله «بقولك ايه انا مش عايز رجلي تيجي ف الموضوع». قالوا «يا باشا متخفش. احنا هنا clean clean cleeeean cleeeean من الأخر يا باشا, احنا شغلنا clean و هتبان انها حاله انتحار يا باشا وعمر مارجلك هتيجي ف الموضوع»
احنا قتلنا الخليه و بان للناس انها انتحرت. الDNA حصله degradation و الخليه حصلها Death و shrinking. قعدت كده تكش تكش لحد ماتلاشت. اي حد هيشوفها يفتكر انها اتحرمت من حاجه ولا بتاع و اتخضت فا كشت و ماتت. مش هيبان ان حد قتلها. عشان كده يسموا الclean death ← Apoptosis. او يسموه suicidal. كأن الخليه انتحرت محدش قتلها.

b) Interaction of cell surface molecules

يأما كان في فكره تانيه. تبع الApoptosis برضو. يعني الApoptosis اشتغل بطريقتين.
الفكره التانيه قلنا نصها حصه امبارح. اه. الFAS-L. حيث FAS يعني factor for apoptotic signalولو كنتوا ركزتوا امبارح قلنا بيبقى موجود على الactivated مش على أي!! على الActivated T-cytotoxic بس مش على الT-helper. و مش على كل الT-cytotoxic كمان, على الactivated.

طب ما أهي. ما دي خليناها Effector و بنعتنا نعملها أستدعاء يعني اصبحت Activated تقوم تفرز على سطحها الmolecule اللي اسمه FAS-L. و هو normally كل خلايا جسمك عليهم FAS سواء كانت normal ولا infected.
ربنا حاطط الFAS على كل الخلايا عشان لو خليه حصلها infection بهذا الشكل تبعت تستدعي الT-cytotoxic. تقوم الT-cytotoxic بال FAS-L تتعرف على الخلاية الinfected. (حد سال أزاي) ماهي شافت الantigen presenting. بالLethal head. لأ المره دي مش بتطلع perforins. المره دي بتديها signals تactivate نفس الenzymes.

الApoptosis يشتغل بطريقه من اتنين. يأما هيشتغل بـ secretion of granules perforin يكسر الخليه و granzymeيدخل من الperforation اللي حصل و ينشط enzyme تحلل الDNA. اما ال Apoptotic signal ده من غير بقى perforin ولا

Enzyme ده عباره عن FAS-L يمسك ف الFAS
بس بشرط. ميديش الlethal head غير لو اتعرف ان في Antigen جوه الخليه عشان منروحش نقتل الخلايا الnormal. ما الT-cytotoxic بتشتغل specific.
يعني لازم تشوف الAntigen اللي Specific بتاعها على سطح الخليه, يقوم تسمك في الFAS و تقوم مديا Signal. تقوم الSignal تعمل زي الgranzymes تنشط الnucleases الموجوده جوا الخليه. تقوم تحلل الDNA بتاع الخليه. هقولك الmechanism التاني و بعدها أسالك سؤال مهم اوي فا أرجو التركيز

2. Osmotic Lysis

ممكن نموت by osmotic lysis بلاش بapoptosis. ازاي؟!
نطلع perforin بس. و الperforin يروح يكسر الخليه و يسيبها بقى للenvironment.

الCytoplasm بشكل عام hypertonic فا الخليه لما الmembrane بتاعها يتكسر هتقوم تimbibe water تقوم تنفخ و تفرقع
السؤال أيهما أفضل الapoptosis ولا الosmotic lysis؟؟!
الapoptosis اسرع بس في حاجه اهم. لو الvirus بيreplicate و عملت osmotic lysis و كان في Virus أكتمل يبقى انا كده ساعدته على الخروج كأني عملتله release in lysis!
لكن لو الVirus بيreplicate و دخلته Granzymes او نشّطت الnucleases بالapoptotic signal يبقى الDNA بتاع الVirus نفسه هيحصله Degradation.
فا ميزه الapoptosis ان مفيش mature viral particle بيrelease من الخليه. دي الميز الأهم سيبك من السرعه.

انا اما انشط الEnzyme اللي اسمه nuclease أو ادخل granzymes ينشّطوا الnuclease enzymes يبقى حتى لو كان في virus جوه بيreplicate, الDNA و الRNA بتاعه هيتخيل. فا الخليه اما تموت مفيش Virus particles هتخرج بره.
لكن لما اعمل osmotic lysis و في mature viral particles جوه يبقى حصلها release.

يبقى الapoptosis له ميزتين عن الOsmotic lysis. مش بس السرعه لكن الناتج النهائي.
لما قلنا الcytosolic pathogens هما viruses و few bacteria مقصدناش الbacterial العاديه. قصدنا الbacterial الي كانوا شاكين زمان انها viruses لأنها بتعيش cytosolic ايضاً زي الrickettsial. مش أي bacteria هتعيش العيشه دي.

الخليه دي يا ولاد macrophage بلعت virus لقيته cytosolic. قامت حطاه مع Class 1.
كل دي مراجعه مفيهاش حاجه اهو.. حطيته عشان تستدعي مين؟؟ الCD8 على طول أضرب واحد في 8. يعني ادام قلت 8 هتاخد نفسك على طول عبل ماتعرف انها T-cytotoxic. حلو قوي. و بعدين؟
و بعدين في خلايا تانيه. والvirus بيreplicate جواها و قبل مايموت و قبل مايتم التحكم

فيه كان بدأ يreplicate.

الvirus اللي بيصنع الprotein بتاع الCapsin لوحده. والnucleic لوحده و envelope لوحده. مش بالضروره يصنعهم كلهم قد بعض. يعني مش عايز 30 capsin و 30 nucleic و 30 envelope مش order delivery يعني!: D
صنع شويه proteins من بتوعه زياده صح. راح الprotein بتاعه دهوت عامل Diffusion و خرج بره الخليه قوم اتقبض عليه. ادام هو protein بس يبقى soluble product يبقى لما يتبض عليه يتقبض عليه جوه Vacuole
يبقى الvirus هنا هيتعامل معاملتين. الvirus شخصياً اللي بيreplicate ف الcytoplasm يتعامل معامله الcytosolic pathogen. لكن الproducts بتاعته- والكلام ده على فكره احنا قلناه لو رجعت صفحتين لوره, تلاقي في جدول الفرق بين الcytosolic و الvesicular جبنا كلمه viral products when internalized.

يبقى الviral products معناها مش الvirus كامل. When internalized يعني لما تتبلع جوه phagosome تعامل معامله Vesicular.
يبقى في نفس الvirus و نفس الinfection و في نفس التوقيت. انا بstimulate both الcytotoxic و هنا بقى حطيت الvirus على class 2 عشان ابعت اجيب الT-helper و أدي الinteraction اللي هيتم بين الخليتين دول.

الT-helper تطلع cytokines تactivate بيها الT-cytotoxic. و الT-cytotoxic تبقى شافت الViral components تروح تضرب الvirally infected cells وضحت؟؟
اللي مفهمهاش يأجلها شويه محدش ينزعج. لكن للي فعلاً لاقط الموضوع و هاضمه و السؤال صعب. بيقولك الله طب ما الvirus بيطلعله T-cytotoxic أمال الcytokines اللي طالعه تActivate الt-cytotoxic مين اللي طلعها؟؟!
اهو. الviral components اللي حصلهم release كده لوحدهم, يحصلهم internalization و ده معناه اني هحطهم على Class II يعنيه activate الT-helper و الT-helper تطلع بأيه؟ بدورها في الActivation of T-cytotoxic.

N.B. Natural Killer Cells

طيب. أمال الNatural killer cells مش بتقتل الviruses؟؟ يا دكاتره ركزوا السؤال ده جه في الأمتحان. لما الnatural killer cells بتقتل الViruses يبقى ايه لزوم الT-cytotoxic؟؟ او ايه الفرق بينهم؟؟
اااه. الNatural killer دي خليه innate موجوده طول الوقت و عندها القدره انها تقتل أيبي Foreign cell. يعني virally infected cell or tumour.
الفرق بينها و بين الT-cytotoxic في الSpecificity. يعني الT-cytotoxic اتقلها الحقي ادا في Hepatitis B virus بالتحديد راح يصيب الliver فا هي رايحه على الliver تدور على Hepatitis B antigen. لو لقت hepatitis C؟؟ ملهاش دعوه. لو لقت Virus اخر؟

yellow fever؟ ملهاش دعوه.

لكن الnatural killer؟ زي ماقلنا صحي الصبح و قال يا فتاح يا عليم يا رزاق يا كريم. نشوف النهرده ربنا هيرزقنا بأيه.
لقوا tumour يشتغل. لقى virus يكملوا. زي ماقلتلك كده الفرق بين اللجنه الأمنيه. أي حد مخالف يقف يتقبض عليه. لكن الكمين؟ مستنيين مجرم معين يقبضوا عليه.
الT-cytotoxic specific
طب هي دي بس الفروق؟ لا يا سيدي. 5 فروق في منتهى الأهميه. لما تقرى الparagraph form اللي عندك هتطلع منه 5 فروق
الT-cell Cytotoxic دول acquired. specific immune response. لكن الNK بيبقى innate

يبقى مين بيشتغل اسرع؟ الonset؟ مين يشتغل early؟؟ الinnate يشتغلوا Early في الResponse موجودين طول الوقت و بيشتغلوا بدون ماحد يستدعيهم. لكن ال T-cytotoxic بيشتغلوا ليه. بص المنظر اللي فوق ده.
الT-cytotoxic محتاجين MHC restriction يعني محتاجين يشوفوا الAntigen على صنيه Class- 1. لكن الNKمش محتاجين. و دي الجمله الي كانت مكتوبه مع الNatural killer cell. انهم بيختلفوا in the way they recognize the antigen. الNK ت recognize الantigen بدون الMHC لكن الT-cytotoxic لازم تشوف الAntigen على MHC molecule.

الفرق الرابع الـspecificity زي ماقلتلكم.

الفرق الأخير؟ الأتنين يقتلوا بنفس الMechanism. الصوره اللي شفناها من شويه. ال Apoptosis او الosmotic lysis. الأتنين عندهم القدره انهم يعملوا direct killing؟؟
نعم. لكن يضاف اليهم ايه؟؟ ان الnatural killer تقدر تعمل حاجه – الحمد لله اني كنت قلتهالك قبل كده عشان متتفاجئش بيها هرسمهالك و تقول ايه.
دي Viral infected cell راحت الNK cell اهي راحت ماسكة antibody مسك في الخليه اللي infected ب virus. راح ماسك بضهره في الFC Portion of NK cell سميناها ADCC. antibody dependent cellular cytotoxicity. دي الNK تتفوق على ال T-cytotoxic ان عندها mechanism اضافي للقتل اسمه ADCC.
علل. ليه الT-cytotoxic cells ميقدروش يقتلوا الTarget بتاعهم directly by ADCC؟

معندهمش Receptor للFC portion of antibodies. يبقوا ميقدروش يمسكوا Antibody ماسك في خليه.
لكن الNK عليهم receptor للFC portion of antibodies. من هنا يمكنهم التعامل بهذا الmechanism.
طيب هناك عنوان مهم قوي نختم بيه الحصه دي.

Important points related to function of T-cells

تيجي نقول سبحان الله الأول؟؟ احتاطي يعني أحتياطي.

حد فيكوا سال نفسوا سؤال effector T cytotoxic cells اللي هما CD8 ممكن يقتلوا أي خليه تظهر الepitope اللي هما شافوه اثناء الactivation بتاعهم

دا APC قابلت virus قاعد ف الستوزول وعمال يreplicate راحت ندهت CD8 عشان يتعرف عليهم وعليهم CD3 ينقل الأشاره داخل الخليه وعليهم CD28 يتعرف ع B7 عشان تاخد الsecond signal

وحصلهم activation و proliferation و differentiation شوية بقوا T cell effector و شوية بقوا T-Cell memory

ال effector قعدوا يجوبوا الجسم ويدور ع الخلايا المصابه بنفس الفيرس. ليه؟ لان الخلايا دى عندها class I MHC و بتحط الantigen على سطحها تقوم الt-cytotoxic اللى اسمهم effector يروحوا يrecognize الخلية الinfected و يضربوها بالmechanism اللى اخدناه apoptosis او الosmotic lysis و يخلصونى منها

حلوا الشابتر ده؟ ودام عرفنا ان دي ال action نسأل السؤال بقى. ايه الlife style بتاع ال pathogen؟ بيعيش ف انهي compartment ؟

وممكن اجبلك السوال ده the lifestyle of the pathogen؟

يعني ايه lifestyle يعني الألفيرس بيحب بيعيش فين سوال ف الستوبلازم يبعت يجيب الt cytotoxic cells

ودا يعني ان الresponse ف كل مراه what exactly we needed؟

يا سبحان الله؟ وضح ذلك الأجابه التلات نقط اهم

لو كان الcytosolic pathogen فهيتعامل معاملة الcytosolic pathogen يعني هيتحط مع class 1 MHC يعني هنبعت نستدعي الT cytotoxic cells ويدوروا ع ال viral infected cellsويقتلوها و ده الأفضل قبل ما يحصل الreplications ويخرجوا بالأف النسخ

وممكن t cytotoxic متلحقش تقتل ال infected cell فتخرج الفيرسات وتروح تعمل infection لخليه تانيه ودي ممكن نقتلها بال antibody عاوزكم تقولولي بما انكم علامة في immunology ازاي ف نفس الresponse نبعت نجيب الantibody؟

الفيرس بـ replicate لو لحقناه بالT cytotoxic يبقي خير وبركه لكن لو الفيرس هيخرج برا الخلايا طيب ما انا امنع الspread بتاعوا وانا امنع الspread بتعاوا ازاي؟ اهو الviral products يتبلعوا جوا الphagosome ويتعاملوا معامله الvesicular pathogen و يتحطوا ع class 2 ونبعت نجيب الCD4 T helper يقوموا يطلعوا cytokines يعملوا activation لل B lymphocytes وتتطلع antibody

والمثال التاني اللي قولته في اول الحصه هو الTB اللي عايش في macrophage بس ماينفعش هنا نبعت نجيب الT cells عشان تقتل الmacrophage لان هيخرج فيروسات كتيره احسن حل اننا نعمل activation للmacrophage عشان هوا اللي يقتل الفيرس

ما معنى activation of macrophage؟

هو اننا نحسن الfusion بين phagosome والlysosome

بس والله العظم والله العظيم كل علماء الimmunology اجتمعوا ع ان ان الresponse is exactly what is needed

لو حصل خلل هنا المقصود بيه ابتلاء واحد بقي عيان يعني ربنا ابتلاه عشان نعرف مصدر العيا وازاي نوقفه عشان نشتغل ولا ماكناش اتعلمنا ونحمد ربنا ع النعمه اللي احنا فيها وتقوم الصبح سليم بدون ومدخلتش عالم الinfection فتحمد ربنا. و ده بيحصل مع ال tumors ايضا

« احنا مخلوقين عشان نعيش بين حاجتين. يا اما نبتلى فنصبر يا اما ننعّم فنشكر. و أقم الصلاة: 3

أي هي ال significance بتاعة وجود MHC1 ع كل nucleated cells؟

أي خليه nucleated ف الجسم عرضه للاصابه بفيرس ، ولو اصابت بفيرس تروح تاخد الantigen بتاعته وتحطها ع MHC clase1 ودا مش presentation دا عباره عن show اكانها بتسغيث وتصوت عشان تجيب الeffector t cells عشان تنقذه. يعنى ده بسميه targeting يعنى الخلية المصابة عن طريق وجود MHC I تجعل من نفسها target عشان الt-effector يعرفوا يوصلوا و يخلصوها.

سؤال الRBCs مافيهاش نواه ايه اللي يحصل لو اصيبت بفيرس؟

يا خيبة املي ورجائي فيكوا ، مافيش فيرس يصيب الRBCs والأ يبقي غبي هيخش يعمل ايه ومافيش DNA

السؤال الأخير ونتم الحصه طب علل بقي؟

أمال MHC class 2 موجود ع APC بس مش ع كل الخلايا عشان ميعملش autoimmune diseases

وكنا هنstimulate اعداد t-cells كتيره وتتطلع cytokines كتيره وتعمل systemic toxicity والسؤال ده جه كتير ف الأمتحانات

لقوا حاجه اسمها super antigens

ودا يعني هيطلع cytotoxins كتيره وتعمل tissue damage

وهكملوا المرة الجاية إن شاء الله.,